

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ – ТРУДНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

О.Л. Александрова, И.А. Бутенко, Н.М. Никитина, И.Ф. Нам, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Контакты: Андрей Петрович Ребров andreyrebrov@yandex.ru

Описан случай тяжелого течения системной красной волчанки (СКВ) у 24-летней пациентки. Особенностью данного случая явилось наличие торпидной к лечению СКВ высокой степени активности с упорной лейкопенией, рецидивирующим язвенно-некротическим кожным васкулитом, присоединением инфекционных осложнений. Тяжелого поражения внутренних органов и серьезной гематологической патологии, кроме лейкопении, у больной не наблюдалось. Адекватная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов внутрь и в виде пульс-терапии, применение антибиотиков широкого спектра действия, внутривенного иммуноглобулина, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей, позволили подавить активность волчаночного процесса и добиться стойкого улучшения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, торпидное течение, язвенно-некротический кожный васкулит, инфекционные осложнения

A CASE OF SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – DIFFICULTIES AND POSSIBILITIES IN TREATMENT

O.L. Aleksandrova, I.A. Butenko, N.M. Nikitina, I.F. Nam, A.P. Rebrov

Department of Hospital Therapy, Faculty of Therapeutics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia

We present a case of severe systemic lupus erythematosus (SLE) in 24-year-old woman. The specific features of the disease in this case were high disease activity, leucopenia, remitting ulcerative necrotizing skin vasculitis, secondary infectious complications. There was no other organic and haematological disorders typical for SLE, except leucopenia. Adequate treatment with high – dosage glucocorticoids in oral and glucocorticoid pulse-therapy, intravenous antibiotics, intravenous immunoglobulin, vasoactive therapy was successful and lead to decrease of inflammatory process.

Key words: systemic lupus erythematosus, torpid process, ulcerative necrotizing skin vasculitis, infectious complications

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее тяжелых системных заболеваний соединительной ткани. При СКВ встречаются разнообразные варианты течения заболевания с различным прогнозом [1–3]. По данным сотрудников Института ревматологии РАМН, за последние 50 лет существенно изменился прогноз больных СКВ за счет улучшения диагностики, применения методов лечения, адекватных клиническим проявлениям заболевания [4]. Однако, несмотря на успехи и достижения в лечении этого заболевания, ведение многих больных остается достаточно сложной задачей, особенно при наличии субтипов СКВ, включающих генерализованный ливедоангиит и поражение центральной нервной системы, а также антифосфолипидный синдром, выраженную тромбоцитопению [4]. У пациентов с неблагоприятным течением СКВ возможно наступление летального исхода. Если в 50–70-е годы прошлого века летальность

в основном наступала от активного волчаночного процесса, то в настоящее время существенный вклад в ее структуру вносят инфекционные осложнения (ИО) [5], которые утяжеляют течение СКВ, затрудняют ведение больных из-за невозможности назначения иммунодепрессивной терапии в полном объеме [6–8].

Приводим описание клинического наблюдения.

Больная З., 24 года, с февраля 2007 г. периодически стала отмечать повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в мышцах плечевого пояса, бедер, припухлость, мигрирующие боли в пястно-фаланговых, голеностопных суставах, отеки голеней. Больная к врачам не обращалась, не лечилась.

В апреле 2007 г. пациентка поступила для обследования в отделение ревматологии областной клинической больницы с жалобами на боли, припухлость суставов кисти, голеностопных суставов, боли в мышцах плечевого пояса, бедер, повышение температуры тела до 37,3–37,5 °С, общую слабость. При поступлении со-

стояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Отмечается болезненность при пальпации, припухлость, умеренное ограничение движений в лучезапястных, голеностопных, пястно-фаланговых суставах. Сила мышц верхних и нижних конечностей сохранена. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, нервной системы выявлено не было. При обследовании обнаружены лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение скорости оседания эритроцитов до 40 мм/ч, признаки нефрита (микрогематурия, протеинурия — 1,2 г/сут, положительные антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (dsДНК — 200 Ед/мл) и антинуклеарный фактор (АНФ) — 15,2 Ед/мл). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрация креатинфосфокиназы (КФК) крови были в норме и составляли соответственно 86 мл/мин и 65 Ед/л. На основании наличия > 4 признаков, согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1997 г., была диагностирована СКВ, острое течение, активность II степени, нефрит, полиартрит, лейкопения, миалгии, положительные антитела к dsДНК, положительный АНФ. Больной были назначены преднизолон 55 мг/сут внутрь из расчета 0,75 мг/кг массы тела на 1 мес с дальнейшим снижением дозы на 10, затем на 5 мг в месяц, препараты кальция, гастропротекторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 3. Эффект от лечения был положительным: нормализовалась температура тела, исчезли проявления артрита, миалгии, общая слабость. В связи с сохранением активности нефрита была продолжена программная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (500–1000 мг метипреда 1 раз в месяц), к лечению был добавлен циклофосфамид 200 мг в/м 1 раз в неделю. Через 3 мес терапии циклофосфамидом наблюдалось развитие лейкопении ($3,2 \times 10^9/\text{л}$), лекарственного гепатита (повышение уровня трансаминаз в 2–3 раза), в связи с чем препарат был отменен. Результаты исследования на вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты были отрицательными. К этому времени проявления нефрита уменьшились (суточная протеинурия — 0,3 г, изменений мочевого осадка не наблюдалось), что позволило снизить дозу преднизолона до 15 мг в день.

С ноября 2007 г. состояние вновь ухудшилось: усугубилась лейкопения ($1,7–2,7 \times 10^9/\text{л}$), увеличилась суточная протеинурия (0,3–1,1 г/л), присоединились новые симптомы заболевания — фотодерматит, эритематозные высыпания на коже переносицы, сетчатое ливедо, афтозный стоматит, а впоследствии — умеренно выраженный кожный васкулит (диффузная эритема с мелкоточечными кровоизлияниями в области коленных, локтевых суставов, кистей). С учетом прогрессирования заболевания была продолжена программная пульс-терапия метилпреднизолоном по 500–1000 мг 1 раз в месяц на протяжении 7 мес, назначен преднизолон внутрь в высоких дозах (40–60 мг/сут) в течение 3 мес, к лечению были добавлены плазма-

ферез, гепатопротекторы. Больной был назначен гидроксихлорохин, который пациентка не принимала до этого. Несмотря на усиление терапии, эффект от лечения был неполным и нестойким. Из-за нарастания явлений кожного васкулита (усиление синюшно-багровой окраски вышеописанных зон), наличия активного гломерулонефрита без нарушения функции почек к лечению целесообразно было бы добавление цитостатиков, но наличие стойкой лейкопении и лекарственного гепатита ограничивало возможности проведения агрессивной терапии.

С июля 2008 г. течение СКВ усугубилось не только за счет нарастания активности СКВ, но и присоединения ИО. В течение последующих 2–3 мес последовательно отмечалось формирование абсцесса ягодицы, гнойного бурсита локтевого сустава. С этого времени с учетом рецидивирующих гнойных ИО, фебрильной лихорадки с ознобами, палочкоядерного сдвига до 10 %, появления спленомегалии, обнаружения при посеве крови *St. aureus* вторым конкурирующим заболеванием был выставлен сепсис. Проводилась терапия цефалоспоридами III–IV поколения, карбапенемами, лечение высокими дозами ГКС внутрь (40–60 мг/день из расчета 0,6–0,9 мг/кг массы тела). Кроме того, больная дополнительно получала метипред в виде пульс-терапии 500–750 мг 1 раз в месяц в течение 5 мес. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось сохранение лихорадки, афтозного стоматита, дерматита (папулезные высыпания на лице, верхней половине туловища), присоединение кожного васкулита другой локализации (диффузная эритема синюшно-багрового цвета в области груди), лейкопении ($2,3–3,2 \times 10^9/\text{л}$), снижение уровня тромбоцитов до $90–160 \times 10^9/\text{л}$, прогрессирование гепатита (повышение аспарагинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы в 16,4; 4,5 и 20 раз соответственно). На фоне лечения тяжелой СКВ в сочетании с сепсисом высокими дозами ГКС, антибиотиками широкого спектра действия, включая противогрибковые препараты, разграничение симптомов активности СКВ и сепсиса (лихорадка, кожный васкулит), а также лекарственных поражений вызывало большие сложности. Афтозный стоматит был расценен как проявление активности СКВ, так как он не уступал действию противогрибковых препаратов. Гепатит, впервые возникший на фоне лечения циклофосфамидом, ставший значительно более выраженным при использовании цефалоспоринов III–IV поколения, карбапенемов, противогрибковых антибиотиков, имел лекарственный генез и значительно отягощал течение заболевания. У больной также впервые появились и быстро нарастали явления миозита нижних конечностей с повышением КФК в 3,5 раза. Сохраняющаяся активность СКВ потребовала изменения тактики ведения больной: пульс-терапия метипредом 750–1000 мг проводилась через 2–3 нед, внутрь был назначен метипред 40 мг/сут, дополнительно осуществлялось введение внутривенного иммуноглобулина (ВИГ), суммарно 250 мл. Стабильное улучшение самочувствия имело место в те-



Рис. 1. Кожный васкулит. На коже кисти — отечность, большие справа, явления некротизирующего кожного васкулита, сетчатого ливеда. Пальцы розово-вишневого цвета, кожа напряжена, местами покрыта корочками размерами 0,1–0,5 см

чение 3 мес. В последующие 6 мес отмечалось умеренное нарастание активности СКВ (рецидивировали дерматит, лейкопения), появились также акне, экхимозы как проявление побочного действия ГКС. В дальнейшем на фоне приема средних доз ГКС (30–20 мг преднизолона в день) отмечалось кратковременное улучшение.

Выраженное ухудшение самочувствия отмечено в апреле — мае 2009 г. В этот период состояние больной было расценено как крайне тяжелое, что было обусловлено активностью СКВ, рецидивирующей гнойной инфекцией кожи и мягких тканей, сепсисом. У больной вновь усилились все ранее имевшие место проявления СКВ: афтозный стоматит, дерматит, сетчатое ливеда, лейкопения, присоединился васкулит сетчатки (по ходу сосудов выявлялся отек с наличием фрагментарных «манжеток», мелкоочечные кровоизлияния, констатирован отек зрительного нерва), сохранялись антитела к dsДНК на высоком уровне (175 Ед/мл). Но ведущим и наиболее грозным симптомом СКВ являлся язвенно-некротический васкулит с участками глубокого некроза в области коленного и локтевого суставов, на пальцах кистей (рис. 1), на коже стоп, груди. В дальнейшем у больной появился сухой некроз ногтевой фаланги 2-го пальца правой кисти. На фоне применения антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых препаратов, метипреда 40 мг/сут, пульс-терапии метипредом 500–750 мг № 6 с интервалом в 14 дней, дополнительного введения обычного (500 мл) и стафилококкового ВИГ 100 МЕ № 1, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей (в/в инфузии пентоксифиллина, актовегина, вазопростана), отмечено постепенное улучшение состояния больной. У пациентки нормализовалась температура тела, не было новых очагов некроза кожи, был купирован стоматит, уменьшилась лейкопения. Не удалось подавить лишь проявления васкулита. В июне 2009 г. сформировалась линия демаркации в области



Рис. 2. В области правого коленного сустава — папулезная сыпь, места покрытая корочками. В области левого коленного сустава — рана длиной 7 см и диаметром 0,7–2,3 см, покрытая корочкой, без отделяемого, с зоной гиперемии вокруг раны

сухого некроза ногтевой фаланги 2-го пальца правой кисти, была выполнена его ампутация. С этого времени можно было говорить о начале постепенного стабильного улучшения состояния больной. В связи с наличием очагов некроза с медленным заживлением ран в области коленных суставов (рис. 2) продолжалась пульс-терапия ГКС 1 раз в месяц, введение ВИГ в сочетании с антибиотиками. На фоне улучшения состояния доза метипреда, принимаемого внутрь, была снижена. С августа 2009 г. в связи с достаточным заживлением ран в области коленного сустава, кистей (рис. 3) был назначен азатиоприн 100 мг/сут. В дальнейшем на протяжении 2,5 года активность СКВ была преимущественно минимальной, периодически отмечались умеренные проявления кожного васкулита (ограниченная эритема, местами с мелкоочечными кровоизлияниями в области предплечья, ки-



Рис. 3. Кожный васкулит в области кистей, на фоне лечения отсутствуют отечность кисти, очаги некроза, имеется рубец после ампутации 2-го пальца справа на уровне проксимального межфалангового сустава из-за гангрены

стей), незначительная гипоальбуминемия, небольшое повышение уровня иммунологических маркеров, изредка — лейкопения. Тяжелые ИО, васкулит сетчатки, миозит, нефрит не рецидивировали. СКФ оставалась нормальной.

В настоящее время состояние больной удовлетворительное, пациентка принимает метипред 8 мг/сут, азатиоприн 50 мг в день, препараты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Обсуждение

Клиническая картина СКВ очень разнообразна и зачастую непредсказуема. Дебют СКВ в представленном клиническом наблюдении у больной без тяжелых висцеропатий и выраженных гематологических проявлений с хорошим первоначальным ответом на ГКС-терапию не предполагал тяжелого течения заболевания в дальнейшем.

Особенностью течения СКВ у больной явилось наличие язвенно-некротического васкулита кожи, упорной лейкопении, рецидивирующих ИО кожи и мягких тканей. Присоединение ИО на фоне лейкопении и высоких доз ГКС усугубило течение СКВ и ведение данной пациентки. Увеличение дозы ГКС способствовало появлению различных кожных поражений (акне, экхимозы), а применение антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых препаратов привело к утяжелению лекарственного гепатита.

Отказаться от применения гепатотоксичных антибактериальных препаратов не представлялось возможным.

Особенностью данного случая было также тяжелое течение язвенно-некротического кожного васкулита. Подобное поражение кожи редко встречается при СКВ, обычно имеет место при ее высокой активности, торпидном течении заболевания, что и отмечалось у нашей больной [1]. Язвенно-некротический кожный васкулит быстрее поддается лечению при использовании комбинации ГКС и цитостатических препаратов, назначение которых в период максимальной активности СКВ было невозможно из-за лекарственного гепатита, упорной лейкопении, рецидивирующих ИО.

Роль лейкопении при СКВ неоднозначна. Значительное снижение уровня лейкоцитов сопутствует высокой степени активности СКВ [9, 10]. В то же время при анализе связи риска смерти при СКВ с различными клиническими проявлениями болезни обнаружено, что лейкопения — относительно доброкачественный симптом, не являющийся предиктором

неблагоприятного прогноза при данном заболевании [10]. В представленном клиническом случае стойкая лейкопения, по-видимому, играла значительную роль в утяжелении СКВ, не позволяя адекватно проводить лечение кожного васкулита, возможно, способствуя его трансформации в тяжелое язвенно-некротическое поражение кожи.

Использование ГКС в высоких дозах длительное время может способствовать развитию ИО [11–13]. Но в данном случае возможности лечения были ограничены вначале из-за лейкопении, затем из-за присоединения лекарственного гепатита и развития ИО, что не позволяло назначить цитостатические препараты. Присоединение к язвенно-некротическому васкулиту кожи в наиболее тяжелый период течения СКВ васкулита сетчатки позволяет говорить о наличии генерализованного васкулита, который относится к субтипу СКВ, трудно поддающемуся даже синхронной интенсивной терапии [4].

С учетом миалгий в дебюте заболевания, присоединения миозита с повышением КФК в период максимальной активности СКВ, рассматривался вопрос о сочетании двух аутоиммунных заболеваний — полимиозита и СКВ. Отсутствие других признаков полимиозита, рецидивов миозита в дальнейшем позволило его трактовать как проявление СКВ. В последние годы обсуждается вопрос о заболевании неизвестной этиологии — макрофагальном миофасциите, выявляющемся в том числе у пациентов с артралгиями, поражением мышц нижних конечностей на фоне приема ГКС [14], однако для установления этого диагноза необходима биопсия мышц, выполнение которой не представлялось возможным.

Заключение

Особенностью представленного случая явилось наличие высокой активности волчаночного процесса со стойкой лейкопенией, рецидивирующим язвенно-некротическим кожным васкулитом, присоединением серьезных инфекционных осложнений на фоне тяжелого лекарственного гепатита. Лечение больной представляло сложность из-за невозможности назначения цитостатической терапии в течение длительного времени. Применение высоких доз ГКС внутрь, рациональное использование схем пульс-терапии ГКС, назначение антибиотиков, ВИГ, вазоактивной терапии позволили подавить активность волчаночного процесса и способствовали наступлению стойкого улучшения состояния больной.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд.,

испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с.

2. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной тка-

- ни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. С. 241–53.
3. Тарасова И.А., Иванова М.М. Исходы и прогноз при системной красной волчанке. Науч-практ ревматол 2003;(2):53–8.
 4. Иванова М.М., Соловьев С.К. Достижения и перспективы лечения системной красной волчанки. Тер архив 2009;81(12):44–7.
 5. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Соловьев С.К., Иванова М.М. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. Рос ревматол 1998;(3):2–9.
 6. Bujan S., Odri-Ros J., Paredes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evaluation and survival of a cohort of Mediterranean patients. Ann Rheum Dis 2003;62(9):859–65.
 7. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1998;24(2):423–56.
 8. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Иммуносупрессивная терапия СКВ: достоинства, недостатки и возможности совершенствования. Рус мед журн 2007;15(8):635–41.
 9. Кучма Г.Б., Бугрова О.В. Изменение уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у больных системной красной волчанкой в зависимости от течения заболевания и характера проводимой терапии. Вестн ВолгГМУ 2010;(2):100–4.
 10. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 1996;156(12):1337–44.
 11. Kang I., Park S.H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr Opin Rheumatol 2003;15(5):528–34.
 12. Le Moing V., Leport C. Infections and lupus. Rev Prat 1998;48(6):637–42.
 13. Kamen D.L. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? Arthritis Res Ther 2009;11(5):129.
 14. Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P. et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001;124(Pt 9): 1821–31.